

(Aus dem Antirabischen Institut Istanbul.)

Über die Pathogenese der Lyssa.

Von

Ihsan Schükri-Aksel.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Juli 1937.)

Nach meiner ersten Veröffentlichung, zusammen mit *Spatz* 1925, habe ich bei verschiedenen Gelegenheiten weitere Mitteilungen publiziert, in denen ich unsere ersten Befunde bestätigen und weiter ergänzen konnte.

Als Leiter der Neuropathologischen Abteilung des Antirabischen Institutes in Istanbul habe ich bei dem reichlichen Material Gelegenheit, das Problem der Lyssa weiter zu verfolgen und zu studieren.

Wie wir damals gezeigt haben, gelangt das Lyssavirus auf dem Nervenwege in das Zentralnervensystem, breitet sich dort aus und die histologischen Veränderungen sind besonders an einigen bestimmten Prädisloktionsstellen lokalisiert. Diese Prädisloktionsstellen sind vor allem die Substantia nigra, die Umgebung des Canalis Sylvii, die dorsalen Teile („Haube“) der Brücke und der Medulla oblongata und die Gegend des Hypothalamus. In manchen Fällen findet man histologische Veränderungen auch im Rückenmark, am häufigsten in der Umgebung des Canalis centralis. Es können natürlich auch atypische Lokalisationen der Veränderungen vorkommen, aber in den meisten Fällen sind die erwähnten Regionen betroffen.

Diese Feststellung ist auch von anderer Seite bestätigt worden (*Dawidowsky* und *Dwijloff*, *Krinitzky*, *Kroll*, *Marinesco* und *Draganesco*, *Löwenberg*, *Slotwer*, *L. Rojas*, *Fedoroff*).

Es ist anzunehmen, daß sich das Lyssavirus auf dem Nervenwege kommend zuerst im ganzen Nervensystem verbreitet und daß es sich erst dann später in den genannten Gegenden lokalisiert.

Die mikroskopischen Untersuchungen verschiedener menschlicher und tierischer Lyssafälle hatten uns gezeigt, daß die histologischen Veränderungen fast immer an denselben Stellen zu finden waren, gleichgültig, an welchen Stellen des Körpers die Bißwunden lagen.

Es wäre sehr erwünscht, einige menschliche Lyssafälle zu untersuchen, bei denen die Eintrittsstelle der Infektion das eine Mal nur am Kopf, das andere Mal nur an den Extremitäten angetroffen wird und solche Fälle dann miteinander zu vergleichen.

Es ist mir in der letzten Zeit gelungen, vier derartige menschliche Lyssafälle zu untersuchen. Bei zwei von diesen vier Fällen fand sich die Bißverletzung am Kopf (I. Gruppe), bei den anderen zwei an den Extremitäten (II. Gruppe).

Fall 1 der I. Gruppe. S., 3jähriges Mädchen. Am 8. 9. 36 kam das Kind aus Anatolien in das Antirabische Institut. Es wurde vor 5 Tagen von einem tollwutverdächtigen Hund an der rechten Kopfhälfte gebissen. Die Bißverletzung drang durch den Schädelknochen bis an die Dura. Am 13. Tag der Behandlung erkrankte das Kind mit 38,5° Fieber und Erbrechen, am nächsten Tag zeigte es psychische Erregungszustände mit Äro- und Hydrophobie. In der Nacht desselben Tages starb das Kind unter paralytischen Erscheinungen.

Die Obduktion ergab folgenden Befund: Am Schädeldach findet sich eine handtellergroße Verletzung der Kopfschwarte und ein rundes Loch im Knochen von etwa $\frac{1}{2}$ cm Durchmesser. Die Umgebung der Verletzungsstelle ist stark hyperämisch und infiltrierte. In den nach *Sceller* und *Gerlach* gefärbten Ausstrichpräparaten waren keine *Negrisc*en Körperchen nachzuweisen. Die Kanincheninoculation ergab nach 24 Tagen positive Resultate und im Gehirn dieser, an Tollwut gestorbenen Kaninchen konnten in Ausstrichpräparaten einige feinere acidophile Granula nachgewiesen werden.

Die histologische Untersuchung des Gehirns und Rückenmarkes beim Kind ergab folgenden Befund: Deutliche Verdickung der Hirnhäute an der Verletzungsstelle und lymphocytäre Infiltrate. In Hirnrinde und weißer Substanz waren keine entzündlichen Infiltrate nachzuweisen. Nur in der Gegend des Ammonshorns waren im Gewebe geringe Infiltrate nachweisbar. In der Gegend des Hypothalamus, in der Umgebung des Canalis Sylvii, in der Brücke und in der Medulla oblongata fanden wir Gefäßinfiltrate und entsprechende Gliavermehrung. Die Gefäße in der Substantia nigra waren ödematös, es waren aber keine stärkeren Infiltrate nachweisbar.

Auffallenderweise waren aber die stärksten Infiltrate im Rückenmark zu finden. Die Pia im Sulcus anterior des Rückenmarkes war deutlich infiltrierte. Die stärksten Infiltrate fanden sich in der grauen Substanz des Rückenmarkes (Abb. 1), und zwar besonders in der Umgebung des Canalis centralis. Die Gefäßscheiden waren von lymphocytären und leukocytären Infiltraten durchsetzt und man konnte sogar freie Infiltratzellen im Gewebe nachweisen. Auch waren an manchen Stellen viele Gliaherde im Sinne von *Babess*chen Knötchen zu finden. Das histologische Bild des Rückenmarkes erinnerte sehr an das Bild der akuten *Heine-Medins*chen Krankheit. Es ist dies ein weiterer Beweis für die von verschiedenen Autoren, wie *Spatz*, *Pette*, *Seifried* und von mir beobachtete Ähnlichkeit dieser beiden Krankheitsbilder.

Fall 2 der I. Gruppe. S., 25jähriger Patient, wurde am 13. 10. 36 in der Nacht von einem unbekannten Hund an der Lippe gebissen. 17 Tage später zeigte Patient während der antirabischen Behandlung die ersten Lyssaerscheinungen, und zwar Erbrechen, Kopfschmerzen, 39° Fieber, Erregungs- und Depressionszustände, Oppression und Schlaflosigkeit. Am 2. Tage nach Ausbruch der Erscheinungen Auftreten von Äro- und Hydrophobie, Dysphagie und starkem Speichelfluß. Am Anfang des 3. Tages nach Ausbruch der Krankheitserscheinungen Exitus letalis.

Die Obduktion ergab folgenden Befund: Starke Hyperämie der Meningen und des Gehirns. In den nach *Sceller* und *Gerlach* gefärbten Ausstrichpräparaten waren keine typischen *Negrisc*en Körperchen zu finden, sondern nur einige sehr feine acidophile Granula. Die Kaninchenimpfungen ergaben am 13. Tage positive Resultate.

Die histologische Untersuchung des Gehirns ergab starke Gefäßdilataion in den Meningen und im Gehirn, außerdem starkes Ödem. In der Gegend des Hypo-

thalamus fanden sich wenige infiltrierte Gefäße. Die stärksten Veränderungen wurden im Bereich der Substantia nigra und in der Umgebung des Canalis Sylvii beobachtet. Auch in der Brücke, in der Medulla oblongata und besonders in der Gegend des IV. Ventrikels waren entzündliche Infiltrate zu finden. Im Rückenmark waren in der Umgebung des Canalis centralis einige ödematöse Gefäße mit leichter Gliavermehrung nachzuweisen. *Negrisc*he Körperchen waren nur in einigen Zellen des Ammonshorns nachweisbar.

Fall 1 der II. Gruppe. A., 26 Jahre alter Patient, wurde am 21. 10. 36 an der linken Hand von einem tollwütigen Hund sehr tief gebissen. Trotz der antirabischen Behandlung zeigte Patient 31 Tage nach der Bißverletzung die ersten klinischen

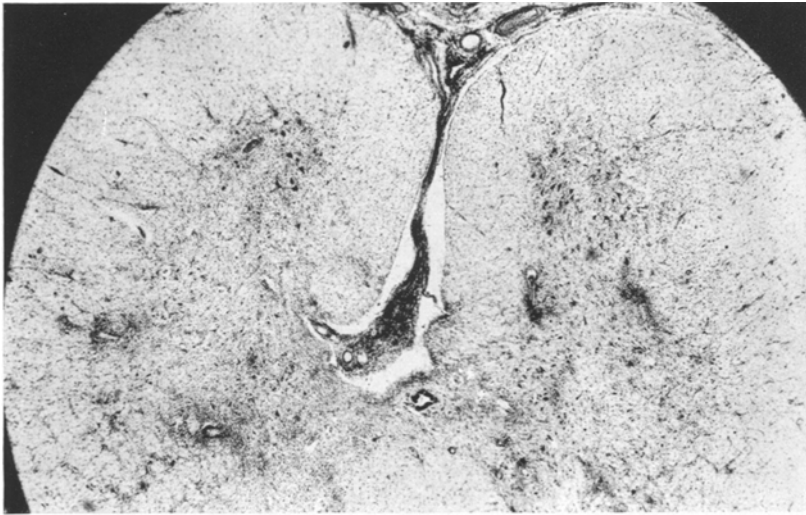


Abb. 1. Gruppe I, Fall 1. Cervicalteil des Rückenmarkes. *Nissl*sche Färbung (Okular 1, Objektiv 3). Trotzdem die Bißstelle nur am Kopf angetroffen ist, sind in der grauen Substanz des Rückenmarkes starke entzündliche Infiltrate mit Gliavermehrung nachweisbar.

Lyssaerscheinungen. 3 Tage nach Auftreten der ersten Lyssasymptome wurde Patient in das Institut gebracht. Patient verspürte zuerst Schmerzen im gebissenen Arm. Die Schmerzen setzten sich bis in die Nackengegend fort und strahlten von dort in den ganzen Körper aus, also eine ganz typische Ausbreitung. Patient zeigte bei seinem Eintritt ins Krankenhaus ausgesprochene Aero- und Hydrophobie, wurde zeitweise sehr erregt und 3 Tage nach seiner Einlieferung, also 6 Tage nach Ausbruch der ersten Lyssasymptome, starb Patient.

Der Obduktionsbefund ergab eine starke Hyperämie der Hirnhäute und des Gehirns. In Ausstrichpräparaten, gefärbt nach der *Sceller* und *Gerlachs*chen Methode, waren zahlreiche *Negrisc*he Körperchen nachzuweisen. Kaninchenimpfungen ergaben nach 12 Tagen positive Resultate. Auch bei den Kaninchen waren sowohl in den Ausstrichpräparaten als auch in den histologischen Präparaten zahlreiche *Negrisc*he Körperchen im Ammonshorn zu finden.

Bei der histologischen Untersuchung beobachteten wir das typische Lyssabild: Starke entzündliche Infiltrate, zahlreiche *Babesc*he Knötchen in der Substantia nigra, in der Umgebung des Canalis Sylvii, in der Gegend des Hypothalamus (Abb. 2) und in den dorsalen Teilen der Brücke und der Medulla oblongata. Im Rückenmark fanden wir nur in der Umgebung des Canalis centralis eine mittelstarke Infiltration

der Gefäße (Abb. 3) und eine Gliavermehrung. In den Rückenmarkswurzeln keine entzündlichen Infiltrate. In diesem Fall war die Hortegazellenvermehrung besonders

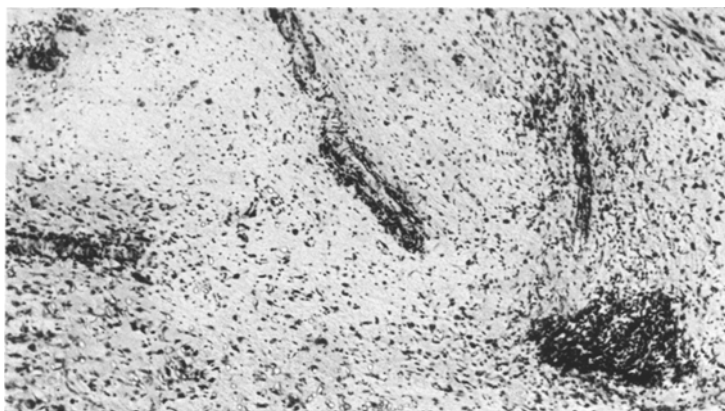


Abb. 2. Gruppe II, Fall 1. Starke entzündliche Infiltrate mit großen Knötchenbildungen und sehr reichlicher Hortegazellenvermehrung im Bereich des Hypothalamus. *Nisslsche* Färbung. Okular 3, Objektiv 3.

stark hervorgetreten, und zwar am auffallendsten in der Gegend des Hypothalamus. *Negrische* Körperchen waren im Schnittpräparat reichlich vorhanden, besonders im

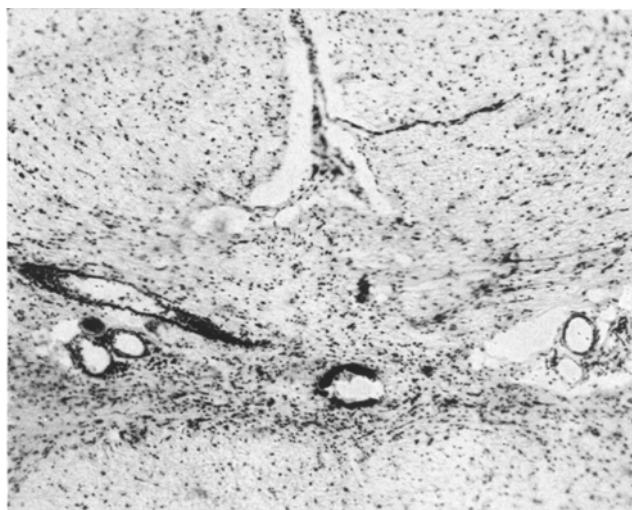


Abb. 3. Gruppe II, Fall 1. Cervicalteil des Rückenmarkes. *Nisslsche* Färbung. Okular 3, Objektiv 3. Im Gegensatz zu Abb. 2 leichte Gefäßinfiltrate in der Umgebung des Canalis centralis.

Ammonshorn, in allen Teilen der Hirnrinde, im Hypothalamus, im Kleinhirn und auch — allerdings nur sehr wenig — in der Brücke und im Rückenmark in der Nähe des Canalis centralis.

Fall 2 der II. Gruppe. R. A., 51 Jahre alt, Bauer. Patient wurde am 30. 8. 36 von einem tollwutverdächtigen Schäferhund an beiden Unterarmen tief gebissen. 3 Tage nach der Bißverletzung erkrankte Patient während der antirabischen Behandlung an Lyssa. Patient fühlte zuerst Schmerzen in der linken Hand. Am selben Tag trat eine Verschiedenheit der Pupillen auf, und zwar war die linke Pupille groß, die rechte klein. Die Reaktion auf Licht war auf beiden Augen sehr schwach, die Akkommodation aber war gut erhalten (also ein leichtes *Argyll-Robertson*sches Symptom). Die Augenbewegungen waren frei. Die übrigen Sehnenreflexe normal. Am 2. Tag nach Ausbruch der Krankheitserscheinungen Auftreten von Aero- und

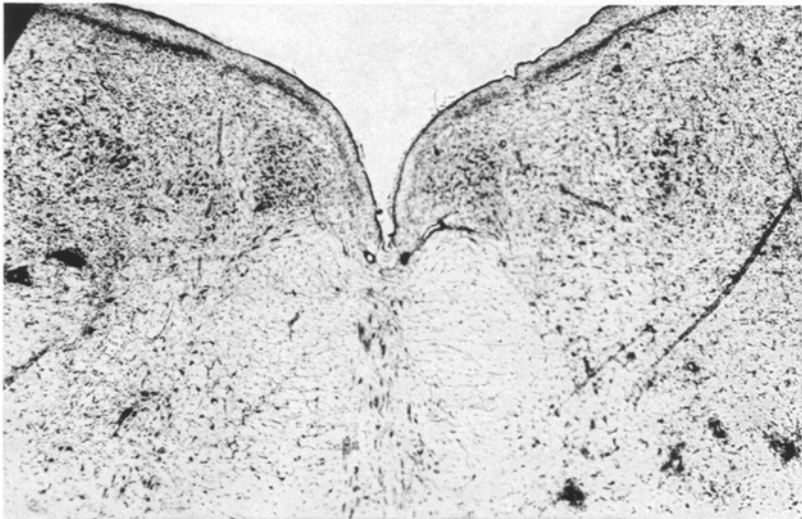


Abb. 4. Gruppe II, Fall 2. Medulla oblongata. Nisslsche Färbung (Okular 1, Objektiv 3). Die Ansammlung der stärksten entzündlichen Herde in der Umgebung des 4. Ventrikels ist sehr deutlich erkennbar.

Hydrophobie. Am 3. Tag Auftreten von starken Erregungs- und Konvulsionszuständen und Exitus letalis.

Der Obduktionsbefund ergab starke Hyperämie der Meningen und des Gehirns. In nach *Sceller*, *Gerlach* und *Muromzeff* gefärbten Ausstrichpräparaten waren keine *Negr*ischen Körperchen, sondern nur einige acidophile Granula nachzuweisen. Kaninchenimpfungen ergaben am 5. Tage (*virus renforcé*) positive Resultate mit *Negr*ischen Körperchen im Ammonshorn.

Die histologische Untersuchung ergab keine wesentlichen Veränderungen in der Hirnrinde und den Hirnhäuten. Nur im Ammonshorn waren spärliche Gefäßinfiltrate nachzuweisen. In der Hypothalamusgegend, in der Substantia nigra, in der Umgebung des Canalis Sylvii, in der Brücke und Medulla oblongata [Gegend des IV. Ventrikels (Abb. 4)] waren ausgesprochene lymphocytäre und leukocytäre Infiltrate, Gliavermehrung und *Babessche* Knötchen zu finden. Im Rückenmark konnten in der Umgebung des Canalis centralis und in der Gegend der Hinterhörner entzündliche Infiltrate nachgewiesen werden.

In den histologischen Präparaten waren keine typischen großen *Negr*ischen Körperchen zu sehen. Bei genauester Untersuchung waren aber in einigen Ganglienzellen der Substantia nigra zwischen den Haufen der Melaninpigmente und auch in

einigen Ganglienzellen des Olivenkernes einige feine rotgefärbte Granula nachweisbar.

Diese oben beschriebenen vier Fälle bestätigen unsere ersten Befunde.

Bei zwei von diesen vier Fällen befanden sich die Bißstellen am Kopf, und zwar reichte die Verletzung im ersten Fall bis in das Gehirn; es bestanden also hier genau dieselben Bedingungen wie bei den experimentellen Kanincheninoculationen. Trotzdem aber war die Ausbreitung ziemlich dieselbe wie in den anderen Fällen, d. h. also, die obengenannten Gegenden waren betroffen, nur mit einigen graduellen Unterschieden.

Bei diesem 1. Fall der I. Gruppe war das starke Betroffensein der grauen Substanz des Rückenmarkes besonders beachtenswert. Obwohl in diesem Fall die Bißverletzung direkt bis in das Gehirn drang, kam es nicht zu einem Betroffensein der entsprechenden regionären Gegenden des Zentralnervensystems. Es handelte sich also um einen Ausbreitungsmodus, der auf ein ganz anderes pathologisches Moment zurückzuführen ist. Diese Erscheinung ist — wie schon erwähnt — so zu erklären, daß sich das Lyssavirus nicht überall im Zentralnervensystem lokalisiert, sondern nur an einigen Prädilektionsstellen der grauen Substanz.

Auch die im 2. Fall der I. Gruppe beschriebenen histologischen Veränderungen zeigen denselben Ausbreitungsmodus.

Der 1. Fall der II. Gruppe, bei dem sich also die Bißstelle an den Extremitäten befand, zeigte viel stärkere Veränderungen der charakteristischen Mittelhirngegend, während das Rückenmark verhältnismäßig wenig betroffen war. Die betroffenen Stellen im Rückenmark waren in der Umgebung des *Canalis centralis* zu finden. In den Rückenmarkswurzeln waren keine entzündlichen Infiltrate nachzuweisen. Man hatte den Eindruck, daß sich die entzündlichen Veränderungen im Rückenmark mehr in der Umgebung des *Canalis centralis* anhäuften.

Auch der klinische Verlauf — besonders im 1. Fall der II. Gruppe — spricht gegen ein Zuerstbetroffensein des Rückenmarkes, weil ja während der 6 Tage dauernden Erkrankung die paralytischen Erscheinungen nur in den letzten Stunden vor dem Tode aufgetreten sind. Wäre das Rückenmark bei den Extremitätenverletzungen zuerst betroffen worden, dann müßte man die paralytischen Erscheinungen zuerst erwarten, was aber bei der menschlichen Lyssa im allgemeinen nicht der Fall ist.

Im 1. Fall der I. Gruppe reichte die Bißverletzung direkt bis in das Gehirn. Dabei wurden im Rückenmark starke entzündliche Infiltrate mit Gliavermehrung nachgewiesen (Abb. 1). Das Betroffensein des Rückenmarkes ist also unabhängig von der Lokalisation der Bißverletzung an den Extremitäten.

In einer neulich erschienenen, im Laboratorium von Prof. *Schaffer* ausgeführten Arbeit über die Ausbreitung der Lyssa wollten *A. Szatmári* und *J. Sályi* unsere Anschauungen widerlegen.

Diese Autoren haben Kaninchen mit Lyssavirus geimpft, und zwar in einer ersten Versuchsreihe intramuskulär in den Oberschenkel und in einer zweiten Versuchsreihe subcutan in die Wange. Die Kaninchen der ersten Versuchsreihe wurden zwischen dem 10. und 14. Tag nach der Impfung getötet. Die histologische Untersuchung ergab perivasculäre Infiltrate im Nervus ischiadicus und in den segmentären Spinalganglien des Lumbalmarkes. Außerdem waren auch in den Vorderhörnern des Lumbalmarkes Infiltrate nachzuweisen. Im Bereich der Hinterhörner des Lumbalmarkes traten die infiltrativen Erscheinungen stark in den Hintergrund. Bei manchen Kaninchen waren auch im Bereich der Medulla oblongata und in der Brücke perivasculäre Infiltrate zu finden. Merkwürdig ist in diesen Fällen, daß bei fast allen Kaninchen die Lumbalgegend betroffen war, während Cervical- und Thorakalmark vollkommen normal waren. Dagegen aber waren in Medulla oblongata und Pons wieder infiltrative Veränderungen nachzuweisen.

Bei den Tieren der zweiten Versuchsreihe, also bei den wangeninfizierten Kaninchen, waren die infiltrativen Veränderungen am stärksten im Mesencephalon ausgeprägt. Außerdem aber war bei diesen Tieren das Rückenmark sogar im lumbalen und thorakalen Gebiet von Infiltrationen durchsetzt.

Die Autoren behaupten in ihrer Zusammenfassung, daß bei den Tieren der zweiten Versuchsreihe (Wangenimpfung) im Rückenmark keine entzündlichen Infiltrate gefunden wurden, sondern nur im Hirnstamm, während die Autoren aber in ihrem ausführlichen Bericht auch Rückenmarksveränderungen angeben.

Aus den Mitteilungen der obengenannten Autoren ist nicht zu entnehmen, ob sie Virus fixe oder Straßenvirus verwendet haben. Es ist ja bekannt, daß diese beiden Virusarten auch vom histologischen und biologischen Gesichtspunkt aus Reaktionsverschiedenheiten zeigen.

Die klinischen Erscheinungen bei den geimpften Kaninchen sind kaum zu verwerten, da die Kaninchen bei Lyssa oft paralytische Erscheinungen zeigen.

Zwischen der menschlichen Lyssa und der mancher größerer Tiere, wie z. B. Kalb, Esel, Hund usw., deren Infektion auf natürliche Weise, d. h. also durch Bisse erzeugt wurde, besteht eine ziemlich große Ähnlichkeit, besonders in der Lokalisation der histologischen Veränderungen. Man muß sich aber bewußt sein, daß der Vergleich der histologischen Veränderungen bei der menschlichen Lyssa mit denen der künstlich erzeugten beim Kaninchen auf große Schwierigkeiten stößt.

Die Experimente von *A. Szatmári* und *J. Sályi* haben also keine Widerlegung unserer Anschauungen und Behauptungen gebracht.

Zusammenfassend möchte ich sagen:

1. Nach Eindringen des Lyssavirus in den Organismus gelangt das Lyssavirus auf dem Wege der Nerven ins Zentralnervensystem.

Es ist ja aus den Experimenten von *Nicolau* und Mitarbeitern bekannt, daß das Lyssavirus, wenn es einseitig in den Nervus ischiadicus geimpft wird, nach 8 Tagen im Gehirn und im zweiten Nervus ischiadicus nachweisbar ist. Diese Experimente zeigen auch, daß zuerst eine allgemeine Ausbreitung des Lyssavirus im zentralen und im peripheren Nervensystem erfolgt, daß sich das Virus aber dann — wie unsere histologischen Befunde ergeben haben — endgültig in bestimmten, oben erwähnten Prädispositionsstellen lokalisiert.

2. Unabhängig von der Bißstelle sind die histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem beim Menschen und bei größeren Tieren, wie Esel, Kalb, Hund, Katze, fast immer in einigen ganz bestimmten Zentren nachzuweisen. Diese Gebiete sind: die Substantia nigra, die Umgebung des Canalis Sylvii, die Hypothalamusgegend, die dorsalen Teile der Brücke und der Medulla oblongata. Die Veränderungen reichen auch manchmal in die graue Substanz des Rückenmarkes, mit besonderer Vorliebe für die Umgebung des Canalis centralis, hinein.

Literaturverzeichnis.

- Dawidowsky, J. V.* u. *P. P. Dwijkoft*: Verh. dtsch. path. Ges., 23. Tagg Wiesbaden, 19. April 1928. — *Fedoroff, H.*: Z. Neur. **100**, 248—271 (1926). — *Krinitzky, Sch. J.*: Virchows Arch. **261**, 802—821 (1926). — *Kroll, N.*: Zbl. Neur. **51**, 861 (1929). *Löwenberg, K.*: Arch. of Neur. **19**, 638—646 (1928). — *Marinesco et S. Draganesco*: Ann. Inst. Pasteur **102**, 6 (1934). — *Nicolau, C. S., Kopciowska, J. Viala*: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1134—1136 (1936). — *Rojas, L.*: Arch. f. Psychiatr. **96**, 1—23 (1932). — *Schükrü-Aksel, I.*: Arch. f. Psychiatr. **102** 645—653 (1934); **104**, 469—473 (1935). — Bull. Soc. Turque Méd. **1936**, No 7, 298—307. — C. r. III. Congr. internat. Path. comp. **1936**. — *Schükrü, I.* u. *H. Spatz*: Z. Neur. **97**, 627—650 (1925). — *Slotwer*: Virchows Arch. **261**, 787—794 (1926). — *Szatmári, A.* u. *J. Sályi*: Z. Neur. **156**, H. 3 (1936).